

УДК 547.89 + 547.233

## 4-АМІНОЗАМІЩЕНІ 1,6-ДИГИДРОПІРАЗОЛО[3,4-*e*][1,4] ДІАЗЕПІНИ: СИНТЕЗ, ЯМР-СПЕКТРАЛЬНЕ ТА КВАНТОВО-ХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

С.В.Кемський, Ю.С.Бойко, А.В.Большут, С.Ю.Суйков, А.А.Кирильчук, М.В.Вовк

Інститут органічної хімії НАН України

02660, м. Київ, вул. Мурманська, 5. E-mail: mvovk@i.com.ua

**Ключові слова:** 4-амінозаміщені 1,6-дигідропіразоло[3,4-*e*][1,4]діазепіни; структурна модифікація; біоактивні сполуки

Відзначена роль структурної модифікації 1,4-бензодіазепінових систем діалкіламіногрупами, яка раніше була успішно використана для одержання низки важливих похідних із комплексом специфічних біологічних властивостей. В поданій статті значно розширений спектр гетероанельованих діазепінів шляхом розробки препаративно зручного варіанту синтезу нових амінозаміщених піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепінів. З цієї метою детально досліджена реакція 4-хлоро-1,6-дигідропіразоло[3,4-*e*][1,4]діазепінів із первинними алкіл(арил)амінами та вторинними циклоалкіламінами. Встановлено, що така взаємодія перебігає при 8-10-годинному кип'ятінні в етанолі і у випадку первинних та вторинних алкіламінів приводить до гідрохлоридів 4-аміно-1,6-дигідропіразоло[3,4-*e*][1,4]діазепінів, а в разі ариламінів – до відповідних вільних основ з високими виходами. З'ясовано, що реакція з вторинними амінами дуже чутлива до їх просторових параметрів, тому діетил- або діізопропіламіни не схильні до взаємодії з 4-хлоропохідними 1,6-дигідропіразоло[3,4-*e*][1,4]діазепінів. Структура синтезованих сполук не суперечить результатам елементного аналізу, хроматомас-, ІЧ- та ЯМР-спектрів. Для надійного віднесення сигналів циклоалкіламінозамісників у відповідних 1,6-дигідропіразоло[3,4-*e*][1,4]діазепінах використані методику COSY та EXSY. Спектральні зміни в процесі протонування 5-циклоалкіламінопіразолодіазепінів узгоджуються з результатами квантово-хімічного моделювання, згідно із яким найвигоднішою є структура з протонуваним атомом азоту в положенні 5 піразолодіазепінової системи.

### 4-AMINOSUBSTITUTED 1,6-DYHIDROPYRAZOLO[3,4-*e*][1,4] DIAZEPINES: THE SYNTHESIS, NMR-SPECTRAL AND QUANTUM-CHEMICAL STUDY

S.V.Kemskii, Yu.S.Boyko, A.V.Bol'but, S.Yu.Suykov, A.A.Kyryl'chuk, M.V.Vovk

**Key words:** 4-aminosubstituted 1,6-dihydropyrazolo[3,4-*e*][1,4]diazepines; structural modification; bioactive compounds  
The role of the structural modification of 1,4-benzodiazepine systems with dialkylamino groups previously used successfully for a number of important derivatives possessing a complex of specific biological properties has been noted. This paper significantly expands the variety of hetero-annulated diazepines by developing a preparatively convenient synthetic route of new amino substituted pyrazolo[3,4-*e*][1,4]diazepines. For this purpose, the reaction of 4-chloro-1,6-dihydropyrazolo[3,4-*e*][1,4]diazepines with the primary alkyl (aryl) amines and the secondary cycloalkylamines has been studied in detail. It has been found that this interaction occurs under 8-10 hour reflux in ethanol and for the primary and secondary alkylamines it leads to 4-amino-1,6-dihydropyrazolo[3,4-*e*][1,4]diazepine hydrochlorides, and in case of aryl amines – to their corresponding free bases with high yields. The reaction of the secondary amines has been shown to be very sensitive to their steric parameters: diethyl- or diisopropylamines do not interact with 4-chloro derivatives of 1,6-dihydropyrazolo[3,4-*e*][1,4]diazepines. The structure of the compounds synthesized is consistent with the results of elemental analysis, LS/MS-, IR- and NMR-spectra. The COSY and EXSY methods were used for reliable identification of signals of cycloalkylamino substituents of 1,6 dihydropyrazolo[3,4-*e*][1,4]diazepines. Changes in NMR-spectra during protonation of 5-cycloalkylaminopyrazolodiazepines correspond to the results of quantum chemical simulations, according to them the preferred structure is the one with the protonated nitrogen atom in position 5 of the pyrazolodiazepine system.

### 4-АМИНОЗАМЕЩЕННЫЕ 1,6-ДИГИДРОПИРАЗОЛО[3,4-*e*][1,4] ДИАЗЕПИНЫ: СИНТЕЗ, ЯМР-СПЕКТРАЛЬНОЕ И КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

С.В.Кемский, Ю.С.Бойко, А.В.Большут, С.Ю.Суйков, А.А.Кирильчук, М.В.Вовк

**Ключевые слова:** 4-аминозамещенные 1,6-дигидропиразоло[3,4-*e*][1,4] диазепины; структурная модификация; биоактивные соединения

Отмечена роль структурной модификации 1,4-бензодиазепиновых систем диалкиламиногруппами, которая ранее была успешно использована для получения ряда важных производных с комплексом специфических биологических свойств. В данной статье значительно расширен спектр гетероаннелированных диазепинов путём разработки препаративно удобного варианта синтеза новых аминозамещенных пиразоло[3,4-*e*][1,4] диазепинов. С этой целью подробно исследована реакция 4-хлор-1,6-дигидропиразоло[3,4-*e*][1,4] диазепинов с первичными алкил(арил)амінами и вторичными циклоалкіламінами. Установлено, что такое взаимодействие протекает при 8-10-часовом кипячении в этаноле и в случае первичных и вторичных алкіламінов приводит к гидрохлоридам 4-аміно-1,6-дигидропиразоло[3,4-*e*][1,4]діазепінов, а в случае ариламінів – к соответствующим свободным основаниям с высокими выходами. Показано, что реакция со вторичными амінами чувствительна к их пространственным параметрам, и диэтил- или диізопропіламіны не склонны к взаимодействию с 4-хлорпроизводными 1,6-дигидропиразоло[3,4-*e*][1,4]діазепінов. Структура синтезированных соединений не противоречит данным элементного анализа, хроматомасс-, ИК- и ЯМР-спектров. Для надежного отнесения сигналов циклоалкіламінозаместителей в соответствующих 1,6-дигидропиразоло[3,4-*e*][1,4]діазепінах использованы методики COSY и EXSY. Спектральные изменения в процессе протонирования 5-циклоалкіламінопіразолодіазепінов согласуются с результатами квантово-хімічного моделирования, согласно которым наиболее выгодной является структура с протонированным атомом азота в положении 5 піразолодіазепінової системи.

Модифікація 1,4-діазепінових структур у теперішній час розглядається як один із найефективніших варіантів створення на їх основі нових типів біоактивних речовин [1-5]. Такий підхід був успішно опробований при екзофункціоналізації азепінового циклу 1,4-бензодіазепінів діалкіламіногрупами, що дозволило отримати низку важливих похідних із високоосновним амідиним фрагментом. Серед них знайдені інгібітори холецистокінінових рецепторів [6-8] та циклічної нуклеотидфосфодіастерази [9,10]. Деякі представники таких сполук можуть знайти використання при лікуванні раку [11], хвороби Альцгеймера [12], а також аритмічних захворювань [13].

У свою чергу, амінодіазепіни конденсовані з іншими гетероциклічними ядрами, залишаються практично невідомими. Серед них описані тільки 6-циклоалкіламінопіразоло[3,4-*e*][1,4]діазепіни, які є інгібіторами ферменту фосфодіастерази 4 [14]. В силу цього видавалось важливим значно розширити діапазон гетероарильних амінодіазепінів шляхом розробки препаративно зручного підходу до нових піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепінів. Важливими параметрами цих сполук, які можуть модулювати біологічну активність та інші варіанти досі не дослідженого прикладного використання, є вплив магнітної анізотропії бокових замісників на спектральні характеристики молекули та внутрішньо-молекулярна рухливість.

Раніше автори праць [6, 9] показали, що деякі 5-аміно-1,4-бензодіазепіни можуть бути отримані реакцією відповідних 5-хлоропохідних із вторинними циклоалкіламінами. З урахуванням цього факту в ролі ключових субстратів були обрані нещодавно [15] синтезовані нами 4-хлоро-1,6-дигідропіразоло[3,4-*e*][1,4]діазепіни **1a-d** та детально досліджена їх взаємодія із широким набором різноманітних аміносполук: первинними алкіламінами **2a-d**, ароматичним амінами **3a-c** та вторинними циклоалкіламінами **4a-e**. Встановлено, що на відміну від 5-хлоро-1,4-бензодіазепіно-2-онів [9], які реагують із циклоалкіламінами в досить жорстких умовах (40 год при 110°C), взаємодія сполук **1a-c** із перерахованими вище амінами реалізується при 8-10 год кип'ятінні в етанолі. При цьому у випадку первинних амінів **2a-d** утворюються гідрохлориди амінодіазепінів **5a-d** із виходами 77-92%. В разі амінів **3a-c** продуктами реакції є виділені як вільні основи із виходами 79-88% 4-*N*-арилпохідні **6a-c**. В свою чергу, циклоалкіламіни **4a-e** приводять до утворення продуктів заміщення у вигляді гідрохлоридів, вміст яких не перевищував 60-80%. Нейтралізацією бікарбонатом натрію вони були переведені у вільні основи **7a-f**, виходи яких після хроматографічного очищення сягали 42-62%. Варто зазначити, що реакція із вторинними амінами дуже чутлива до їх

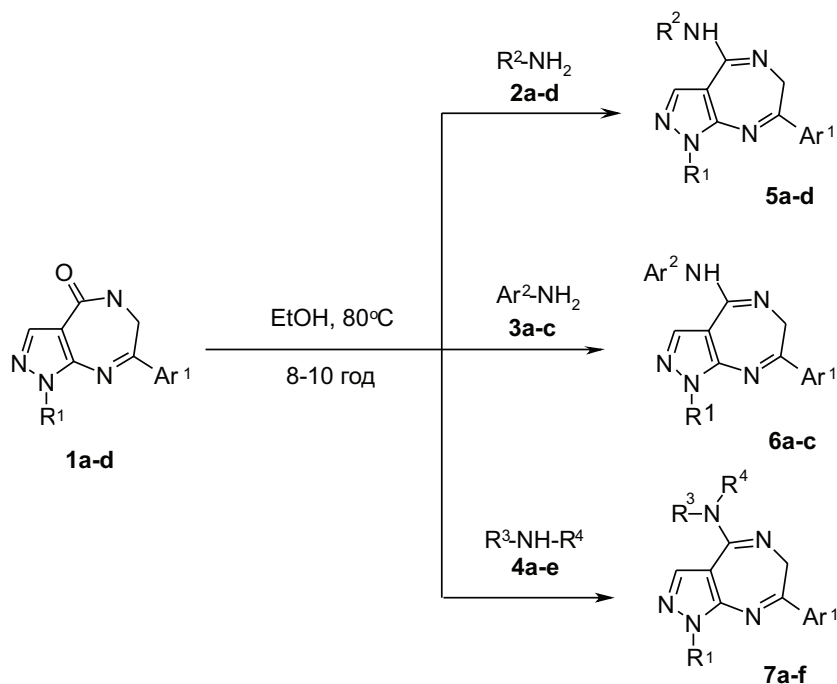
просторових параметрів, тому діетил- або діізопропіламін не схильні до взаємодії з 4-хлоропохідними **1a-d** (схема 1).

Склад і будова синтезованих сполук узгоджуються з результатами елементного аналізу, хроматомас-, ІЧ- та ЯМР-спектрів (табл. 1, 2, 3). Зокрема, збереження піразолодіазепінового циклу в результаті нуклеофільного заміщення атома хлору в положенні 4 на первинну аміногрупу підтверджується наявністю у спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  сполук **5a-d**, **6a-c** сигналів протонів  $\text{CH}_2^6$  в діапазоні 4.20-4.70 м.ч., **7a-f** – широких сигналів нееквівалентних протонів  $\text{CH}_2^6$  з проявом обміну, а в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  – сигналів атомів вуглецю цієї групи при 44-48 м.ч. В 4-амінозаміщених похідних **7a-f** резонанс цієї групи в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  спостерігається в діапазоні 49-50 м.ч. У спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  вказана метиленова група, присутня у вигляді дуже широкого сигналу інтенсивністю 2H [або двох широких сигналів інтенсивністю 1H (сполуки **7e**, **7f**)], що виглядають як класичні нееквівалентні протони  $\text{CH}_2$  групи в умовах повільного обміну [16]. Наявність хімічного обміну між цими протонами було виявлено з використанням методики EXSY ЯМР спектроскопії.

Виділені сполуки є сильними основами, які для отримання коректних спектрів ЯМР вимагають спеціальних експериментальних процедур. Зокрема, для методик із характеристичним часом більшим за 1 год необхідна ретельна ізоляція від атмосфери через швидку появу протонуваних форм. Так, у ЯМР  $^1\text{H}$ -спектрах протонованої форми гідрохлоридів сигнали протонів піролідінового (сполука **7b**) або іншого замісника у цьому положенні зміщуються у слабке поле (у разі піролідину додатково розщеплюються ще на два мультиплети), сигнал метильної групи піразолу зміщується у слабке поле, а сигнал  $\text{CH}_2$  групи діазепінового кільця залишається широким та зміщується у слабке поле на 0.4 м.ч. Невелике зміщення у слабке поле демонструють також сигнали ароматичного замісника у положенні 7. При наявності у зразку основи залишків іонізованої форми на рівні більше за 1-2% за рахунок обміну стають значно ширшими сигнали груп  $\text{CH}_2$  в положеннях 2 та 5 піролідінового замісника основи (рис. 1), що принципово спотворює результати інтегрування спектра. Для віднесення сигналів піролідінового замісника основи та протонованої форми було використано методику gCOSY Bruker.

У спектрі ЯМР  $^{13}\text{C}$  відповідні сигнали атомів вуглецю піролідінового фрагмента зміщуються у слабке поле на 1.8-2.0 м.ч. ( $\text{C}^2$  та  $\text{C}^5$ ) і на 0.1-0.3 м.ч. ( $\text{C}^3$  та  $\text{C}^4$ ), кожен з яких додатково розщеплюється на два сигнали.

Характеристики сигналів протонів замісників у положенні 5 діазепінового циклу в обраному ряду



**1**, R<sup>1</sup> = Me, Ar<sup>1</sup> = Ph (**a**), R<sup>1</sup> = PhCH<sub>2</sub>, Ar<sup>1</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**), R<sup>1</sup> = Ar<sup>1</sup> = Ph (**d**); **2**, R<sup>2</sup> = PhCH<sub>2</sub> (**a**), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH (**b**), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub> (**c**), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) (**d**); **3**, Ar<sup>2</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**a**), 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**), 3,5-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**c**); **4**, R<sup>3</sup>R<sup>4</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (**a**), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (**b**), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (**c**), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (**d**), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (**e**); **5**, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = PhCH<sub>2</sub>, Ar<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**a**), R<sup>1</sup> = Ar<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH (**b**); R<sup>1</sup> = PhCH<sub>2</sub>, Ar<sup>1</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub> (**c**), R<sup>1</sup> = Me, Ar<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) (**d**); **6**, R<sup>1</sup> = PhCH<sub>2</sub>, Ar<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar<sup>2</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**a**), Ar<sup>2</sup> = 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**), R<sup>1</sup> = PhCH<sub>2</sub>, Ar<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar<sup>2</sup> = 3,5-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**c**); **7**, R<sup>1</sup> = Me, Ar<sup>1</sup> = Ph, R<sup>3</sup>R<sup>4</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (**a**), R<sup>1</sup> = Me, Ar<sup>1</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>3</sup>R<sup>4</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (**b**), R<sup>1</sup> = Me, Ar<sup>1</sup> = Ph, R<sup>3</sup>R<sup>4</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (**c**), R<sup>1</sup> = PhCH<sub>2</sub>, Ar<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>3</sup>R<sup>4</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (**d**), R<sup>1</sup> = Ar<sup>1</sup> = Ph, R<sup>3</sup>R<sup>4</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (**e**), R<sup>3</sup>R<sup>4</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (**f**).

Схема 1

Таблиця 1

Виходи, температури плавлення, мас-спектри та результати елементного аналізу синтезованих сполук **5a-d**, **6a-c**, **7a-f**

Сполука	Вихід	Т. пл. °C	[M+1] <sup>+</sup>	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				C	H	N		C	H	N
<b>5a</b>	92	222-224	436	74.45	5.74	16.08	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>5</sub> O	74.89	5.99	15.86
<b>5b</b>	91	202-203	346	69.81	5.43	20.03	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>5</sub> O	69.55	5.54	20.28
<b>5c</b>	77	217-219	421	65.44	6.16	20.09	C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub>	65.63	5.99	19.97
<b>5d</b>	86	216-218	353	64.38	6.69	24.04	C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>6</sub> O	64.75	6.86	23.85
<b>6a</b>	88	240-242	436	74.75	5.61	16.28	C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O	74.46	5.79	16.38
<b>6b</b>	79	227-229	490	66.04	4.42	14.58	C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O	66.25	4.57	14.45
<b>6c</b>	83	232-234	487	66.45	5.09	14.44	C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	66.73	4.98	14.41
<b>7a</b>	62	246-248	294	69.83	6.44	23.66	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub>	69.60	6.53	23.87
<b>7b</b>	57	221-223	327	62.67	5.56	21.53	C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>5</sub>	62.29	5.53	21.36
<b>7c</b>	54	178-180	323	66.89	6.79	26.41	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub>	67.06	6.88	26.07
<b>7d</b>	59	153-155	416	69.71	5.92	16.62	C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	69.38	6.06	16.86
<b>7e</b>	44	196-198	388	67.97	5.41	18.34	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> S	68.19	5.46	18.07
<b>7f</b>	42	97-99	399	72.08	6.49	20.93	C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub>	72.34	6.58	21.09

ІЧ- та ЯМР  $^1\text{H}$ -спектри сполук **5a-d**, **6a-c**, **7a-f**

Сполука	ІЧ-спектри, $\text{KBr}$ , $\nu_{\text{N-H}}$ , $\text{cm}^{-1}$	Спектри ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м.ч.
<b>5a</b>	3395	3.87 с (3H, $\text{OCH}_3$ ), 4.38 с (2H, $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ), 4.70 с (2H, $\text{CH}_2^6$ ), 5.53 с (2H, $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.09-7.15 м (2H <sub>аром.</sub> ), 7.18-7.43 м (8H <sub>аром.</sub> ), 7.44-7.49 м (2H <sub>аром.</sub> ), 8.26-8.29 м (2H <sub>аром.</sub> ), 8.35 с (1H, $\text{H}^3$ ) 10.05-10.28 ш.с (2H, NH + HCl).
<b>5b</b>	3390	3.32 т (2H, $\text{NCH}_2$ , $J$ 4.9 Гц), 3.51 т (2H, $\text{HOCH}_2$ , $J$ 5.1 Гц), 4.26 с (2H, $\text{CH}_2^6$ ), 4.98-5.02 м (1H, OH), 7.40-7.48 м (H <sub>аром.</sub> ), 7.45-7.65 м (5H <sub>аром.</sub> ), 7.74-7.85 м (2H <sub>аром.</sub> ), 8.04-8.10 м (2H <sub>аром.</sub> ), 8.18 с (1H, $\text{H}^3$ ), 10.34-10.53 ш.с (2H, NH + HCl).
<b>5c</b>	3392	2.62 с (6H, $\text{NCH}_3$ ), 3.10 т (2H, $\text{NCH}_2$ , $J$ 4.8 Гц), 3.74 т (2H, $\text{NCH}_2$ , $J$ 5.0 Гц), 4.37 с (2H, $\text{CH}_2^6$ ), 5.55 с (2H, $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.26-7.37 м (5H <sub>аром.</sub> ), 7.64-7.71 м (2H <sub>аром.</sub> ), 7.26-7.31 м (2H <sub>аром.</sub> ), 8.43 с (1H, $\text{H}^3$ ), 10.58-10.73 ш.с (2H, NH + HCl).
<b>5d</b>	3395	2.30 т (2H, $\text{NCH}_2$ , $J$ 4.8 Гц), 2.10 т (2H, $\text{CH}_2\text{N}$ , $J$ 4.7 Гц), 2.61-2.73 м (4H <sub>морфолін'</sub> , $\text{NCH}_2$ ), 2.84-2.94 м (4H <sub>морфолін'</sub> , $\text{OCH}_2$ ), 3.54 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 4.20 с (2H, $\text{CH}_2^6$ ), 7.38-7.47 м (2H <sub>аром.</sub> ), 7.69-7.78 м (3H <sub>аром.</sub> ), 8.31 с (1H, $\text{H}^3$ ), 10.47-10.75 ш.с (2H, NH + HCl).
<b>6a</b>	3416	2.25 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 3.87 с (3H, $\text{OCH}_3$ ), 4.38 с (2H, $\text{CH}_2^6$ ), 5.59 с (2H, $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.15 м (2H <sub>аром.</sub> ), 7.21-7.46 м (9H <sub>аром.</sub> ), 8.21 д (2H <sub>аром.</sub> ), 8.52 с (1H, $\text{H}^3$ ) 8.49-9.32 ш.с (1H, NH).
<b>6b</b>	3405	3.87 с (3H, $\text{OCH}_3$ ), 4.44 с (2H, $\text{CH}_2^6$ ), 5.57 с (2H, $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.08-7.17 м (2H <sub>аром.</sub> ), 7.21-7.83 м (5H <sub>аром.</sub> ), 7.63-7.39 м (4H <sub>аром.</sub> ), 7.22-7.32 м (2H <sub>аром.</sub> ), 8.51 с (1H, $\text{H}^3$ ), 10.26-10.89 уш.с (1H, NH).
<b>6c</b>	3410	3.77 с (6H, $\text{OCH}_3$ ), 4.42 с (2H, $\text{CH}_2^6$ ), 5.58 с (2H, $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 6.49-6.52 м (H <sub>аром.</sub> ), 6.68-6.75 м (2H <sub>аром.</sub> ), 7.27-7.59 м (5H <sub>аром.</sub> ), 7.63 д (2H <sub>аром.</sub> , $J$ 6.8 Гц), 7.29 д (2H <sub>аром.</sub> , $J$ 6.8 Гц), 8.52 с (1H, $\text{H}^3$ ) 9.89-10.02 уш.с (1H, NH).
<b>7a*</b>		1.91 м (2H, $\text{CH}_2$ ), 2.02. м (2H, $\text{CH}_2$ ), 3.35 ш.с (2H, $\text{CH}_2$ ), 3.59 м. (2H, $\text{CH}_2$ ), 3.82 м (2H, $\text{CH}_2$ <sub>діазепін</sub> ), 3.95 с (3H $\text{CH}_3$ ), 7.59 т (2H <sub>аром.</sub> , $J$ 7.4 Гц), 7.66 т (1H <sub>аром.</sub> , $J$ 7.4 Гц), 8.33 с (1H), 8.36 д (2H, $J$ 7.4 Гц), 10.0 с (1H, NH).
<b>7b</b>		1.75-1.81 м (4H, $2\text{CH}_2$ ), 3.46 м (4H, $2\text{CH}_2$ ), 4.00 с (2H, $\text{CH}_2$ <sub>діазепін</sub> ), 3.86 с (3H, $\text{CH}_3$ ) 7.57 д (2H <sub>аром.</sub> , $J$ 8.4 Гц), 7.91 с. (1H, $\text{H}^3$ <sub>піразол</sub> ), 8.15 д (2H <sub>аром.</sub> , $J$ 8.4 Гц).
<b>7c</b>		2.30 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 2.46 м (4H, $2\text{CH}_2$ ), 3.35 м (4H, $2\text{CH}_2$ ), 3.95 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 4.00 с (2H, $\text{CH}_2$ <sub>діазепін</sub> ), 7.43-7.49 м (3H <sub>аром.</sub> ), 7.65 с (1H, $\text{H}^3$ <sub>піразол</sub> ), 8.17 д (2H <sub>аром.</sub> , $J$ 8.0 Гц).
<b>7d</b>		3.32 м (4H, $2\text{CH}_2$ ), 3.74 м (4H, $2\text{CH}_2$ ), 3.71 с (2H, $\text{CH}_2$ <sub>діазепін</sub> ), 3.87 с (3H, $\text{OCH}_3$ ), 5.47 с (2H, $\text{CH}_2$ ), 6.97 д (2H <sub>аром.</sub> , $J$ 9.0 Гц), 7.35-7.20 м (5H <sub>аром.</sub> ), 7.67 с (1H, $\text{H}^3$ <sub>піразол</sub> ), 8.18 д (2H <sub>аром.</sub> , $J$ 8.7 Гц).
<b>7e</b>		2.67 ш.с (4H, $2\text{CH}_2$ ), 3.71 м (4H, $2\text{CH}_2$ ), 3.5 ш.с., 5.06 ш.с. (2H, $\text{CH}_2$ ), 7.35 т (1H <sub>аром.</sub> , $J$ 7.3 Гц), 7.54-7.44 м (5H <sub>аром.</sub> ), 7.85с (1H, $\text{H}^3$ <sub>піразол</sub> ), 7.86 д (2H <sub>аром.</sub> , $J$ 8.5 Гц), 8.16 д (2H <sub>аром.</sub> , $J$ 8.0 Гц).
<b>7f</b>		2.01 ш.с (2H, $\text{CH}_2$ ), 2.39 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 2.60 ш.с. (2H, $\text{CH}_2$ ), 2.71 ш.с. (2H, $\text{CH}_2$ ), 3.42 ш.с. (1H, $0.5\text{CH}_2$ ), 3.65 ш.с. (2H, $\text{CH}_2$ ), 3.71 м (2H, $\text{CH}_2$ ), 5.19 ш.с (1H, $0.5\text{CH}_2$ ), 7.37 т (1H <sub>аром.</sub> , $J$ 7.9 Гц), 7.44-7.57 м (5H <sub>аром.</sub> ), 7.87 д (2H <sub>аром.</sub> , $J$ 8.2 Гц), 7.92 с (1H, $\text{H}^3$ <sub>піразол</sub> ), 8.19 д (2H <sub>аром.</sub> , $J$ 8.4 Гц).

Примітка: \* Сполука у вигляді гідрохлориду.

не дозволяють проводити рутинний аналіз зв'язаності спінової системи з використанням КССВ через їх значну (більшу за очікувані значення  $J$ ) ширину. Проте з використанням методики COSY навіть у випадку сполуки **7f** вдається отримати повну карту спінової системи (рис. 2).

Віднесення сигналів протонів групи  $\text{CH}_2$  в діазепіновому циклі ускладнене їх значним уширенням. Однак на прикладі сполуки **7f** нам вдалось отримати спектр EXSY з відповідним *in-phase* кроспіком (рис. 3).

Таким чином, підтверджено, що відповідні широкі сигнали у спектрах сполук **7** є проявом по-

вільного обміну (за положенням у відношенні циклу) протонів  $\text{CH}_2$  групи. Суттєвим ускладнюючим фактором отримання спектра EXSY для сполук **7** є значна різниця у релаксаційних характеристиках протонів та мала інтенсивність цільових сигналів. Вихід із такої ситуації був знайдений із використанням релаксаційної паузи у 9 с при часі змішування NOESY 0,5 с та загальному часі експерименту 35 год.

Спектральні зміни в процесі протонування вдається пояснити отриманими результатами квантово-хімічного моделювання. Для аналізу був використаний ряд модельних структур сполуки **7b**



Таблиця 3

ЯМР  $^{13}\text{C}$ -спектри сполук **5a-d**, **6a-c**, **7a-f**

Сполука	$\delta$ , м.ч.						
	$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{Ar}^1, \text{Ar}^2$	$\text{C}^3$	$\text{C}^{3a}$	$\text{C}^4$	$\text{C}^6$	$\text{C}^7$	$\text{C}^{8a}$
<b>5a</b>	42.20 ( $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ), 51.20 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.79 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 114.66, 126.12, 127.24, 127.98, 128.50, 128.95, 129.58, 129.86, 136.08, 136.64, 138.87, 163.05 $\text{C}_{\text{аром}}^*$	138.87	102.41	155.35	45.88	166.47	147.92
<b>5b</b>	44.50 ( $\text{NCH}_2$ ), 60.46 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 122.91, 127.09, 128.59, 128.88, 128.94, 131.57, 136.11, 136.74 $\text{C}_{\text{аром}}$	138.39	108.49	156.60	48.36	165.60	146.84
<b>5c</b>	42.52 ( $\text{NCH}_2$ етил), 44.17 ( $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 60.08 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 65.41 ( $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 125.82, 127.08, 128.12, 128.23, 128.34, 131.43, 132.82, 136.52 $\text{C}_{\text{аром}}$	141.21	110.63	153.54	46.56	165.57	147.35
<b>5d</b>	35.20 ( $\text{NCH}_2$ ), 40.68 ( $\text{CH}_2$ етил), 41.94 ( $\text{CH}_2$ етил), 53.16 ( $\text{N}_2\text{CH}_2$ ), 66.22 ( $\text{O}_2\text{CH}_2$ ), 128.31, 129.08, 129.12, 132.82 $\text{C}_{\text{аром}}$	138.25	102.66	155.60	47.12	166.87	147.48
<b>6a</b>	17.59 ( $\text{CH}_3$ ), 51.24 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.84 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 127.22, 127.46, 127.53, 127.96, 128.76, 131.53, 132.69, 134.52, 134.52, 134.73, 136.63, 163.42 $\text{C}_{\text{аром}}$	139.87	114.64	163.42	44.96	166.41	148.44
<b>6b</b>	55.24 ( $\text{OCH}_3$ ), 57.41 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 115.24, 123.45 $\text{C}_{\text{аром},f}$ , 122.00, 124.41, 126.82, 129.26 ( $\text{CF}_3\text{J} = 241\text{ Гц}$ ), 126.29, 126.23, 127.76, 128.56, 129.35, 129.85, 136.54, 152.74, 162.32 $\text{C}_{\text{аром}}$	139.62	112.18	163.85	44.56	164.99	149.41
<b>6c</b>	55.56 ( $\text{OCH}_3$ ), 58.45 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 95.23, 98.33, 125.28, 127.18, 127.24, 128.90, 129.54, 132.24, 135.28, 136.87, 150.74, 164.25 $\text{C}_{\text{аром}}$	135.28	112.41	163.45	44.69	166.72	149.42
<b>7a</b>	25.62 ( $2\text{CH}_2$ ), 34.94 ( $\text{NCH}_3$ ), 48.98 ( $2\text{CH}_2$ ), 128.71, 129.11, 131.46, 137.46 $\text{C}_{\text{аром}}$	136.35	107.25	159.32	49.79	166.37	148.88
<b>7b</b>	25.12 ( $2\text{CH}_2$ ), 34.54 ( $\text{NCH}_3$ ), 48.62 ( $2\text{CH}_2$ ), 128.88, 130.35, 135.17, 136.55 $\text{C}_{\text{аром}}$	136.37	106.54	156.23	48.42	164.80	147.68
<b>7c</b>	34.97 ( $\text{NCH}_3$ ), 46.22 ( $\text{NCH}_3$ ), 48.61 ( $2\text{CH}_2$ ), 55.23 ( $2\text{CH}_2$ ), 128.77, 129.01, 131.49, 137.25 $\text{C}_{\text{аром}}$	136.40	107.15	160.60	50.15	166.75	149.46
<b>7d</b>	49.33 ( $\text{OCH}_2$ ), 51.66 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.60 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 66.98 ( $\text{NCH}_2$ ), 114.27, 127.89, 127.97, 128.81, 130.42, 131.04, 136.83, 162.72 $\text{C}_{\text{аром}}^*$	137.03	106.66	161.01	50.00	165.84	149.80
<b>7e</b>	27.21 ( $\text{SCH}_2$ ), 51.13 ( $\text{NCH}_2$ ), 48.61 ( $2\text{CH}_2$ ), 55.23 ( $2\text{CH}_2$ ), 122.88, 127.08, 128.85, 128.95, 129.10, 131.66, 136.76, 138.90 $\text{C}_{\text{аром}}$	137.67	108.44	160.49	50.21	166.08	149.30
<b>7f</b>	28.40 ( $\text{CH}_2$ ), 46.76 ( $\text{NCH}_3$ ), 49.68, 49.97, 58.00, 58.78 ( $\text{CH}_2$ ), 122.99, 127.07, 128.80, 128.90, 129.09, 131.61, 136.68, 138.88 $\text{C}_{\text{аром}}$	138.12	107.99	159.30	49.74	167.57	149.15

(схема 2). Всі структури, які відповідають локальним мінімумам енергії, були повністю оптимізовані без обмежень симетрії із застосуванням програмного пакету TURBOMOLE (версія 6.2) [17,18]. Для оптимізації геометрії використовували метод RI-B97-D/TZVP [19-24] та строгий критерій сходження SCF-розрахунку ( $\text{SCFConv} = 1.0 \times 10^{-8}$  Хартрі) у поєднанні з максимальною точністю інтегрування ( $\text{grid} = 5$ ). Як показують розрахунки, найвигіднішою є структура **II** із протонуваним атомом азоту в положенні 5 піразолодіазепінової системи.

Інші варіанти є значно менш вигідними термодинамічно, і відповідні форми повинні мати

незначну присутність у рівноважній системі (табл. 4). Співвідношення між енергіями форм не змінюється при врахуванні ефекту розчинника (DMSO) за допомогою континуальної моделі COSMO.

В оптимізованій структурі найбільш стабільної протонованої форми **II** (рис. 4) піролідіновий цикл є практично копланарним з імінним фрагментом діазепінового кільця за рахунок спряження неподіленої пари піролідінового атома азоту із  $\pi$ -системою подвійного зв'язку  $\text{C}=\text{N}$  при утворенні протонованої амідінової системи – торсійний кут  $\text{CNCN}$  дорівнює  $6.3^\circ$ . Цей фактор також є вирішальним у стабілізації протонованого ізомера **II**.

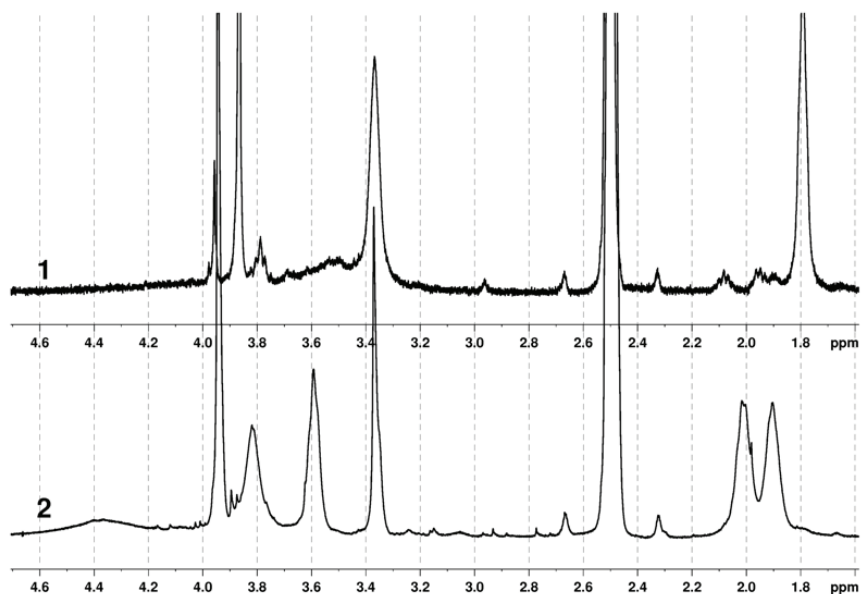


Рис. 1. Порівняння спектрів основи з домішкою іонізованої форми (1) та повністю іонізованої форми (2) сполуки **7b**.

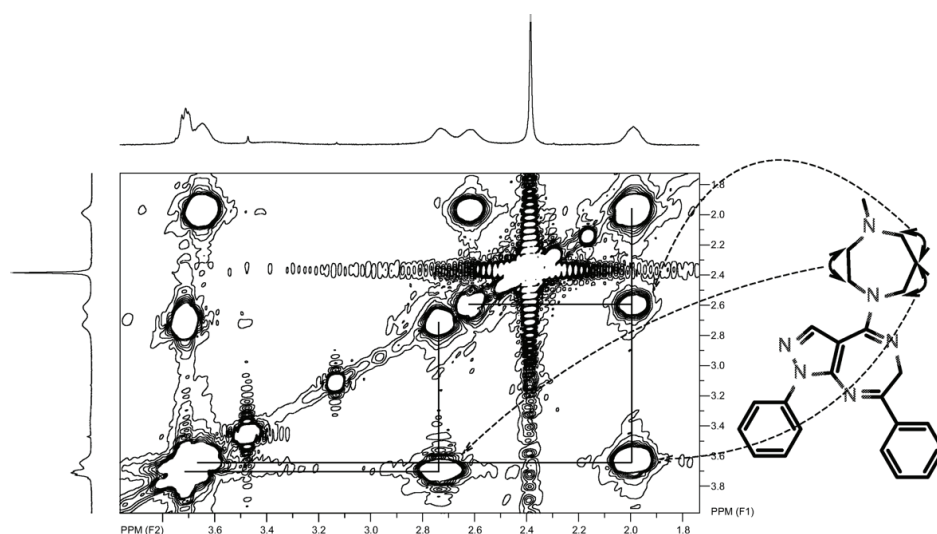


Рис. 2. Фрагмент COSY спектра сполуки **7f** з молекулярним графом для віднесення аліфатичних протонів молекули.

Бар'єр обертання навколо зв'язку між піролідиним та діазепіновим циклами становить 19.3 ккал/моль, що значною мірою пояснює нееквівалентність протонів у положеннях 2 і 5 та 3 і 4 піролідину у спектрі ЯМР  $^1\text{H}$  та відповідних сигналів атомів вуглецю у спектрі ЯМР  $^{13}\text{C}$ .

### Експериментальна частина

ІЧ-спектри сполук у табл. КВг записані на приладі Bruker Vertex 70. Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  і  $^{13}\text{C}$  отримані на спектрометрі Varian VXR (399.97, 100.613 МГц

відповідно) в розчині  $\text{DMCO-d}_6$ , для сполук **5a-d**, **6a-c** та  $\text{CDCl}_3$  для сполук **7a-f** внутрішній стандарт – тетраметилсилан, температура кімнатна. Для сполуки **7b** додаткові дослідження виконувались на спектрометрі Bruker AVANCE 400 в розчині  $\text{DMCO-d}_6$ , а для сполуки **7f** – на приладі Varian Mercury VX 300. Хроматомас-спектри одержані на приладі Agilent G1956B LCMS System з хроматографом 1100 HPLC Series.

Для локалізації структур перехідних станів використовували ефективну процедуру сканування

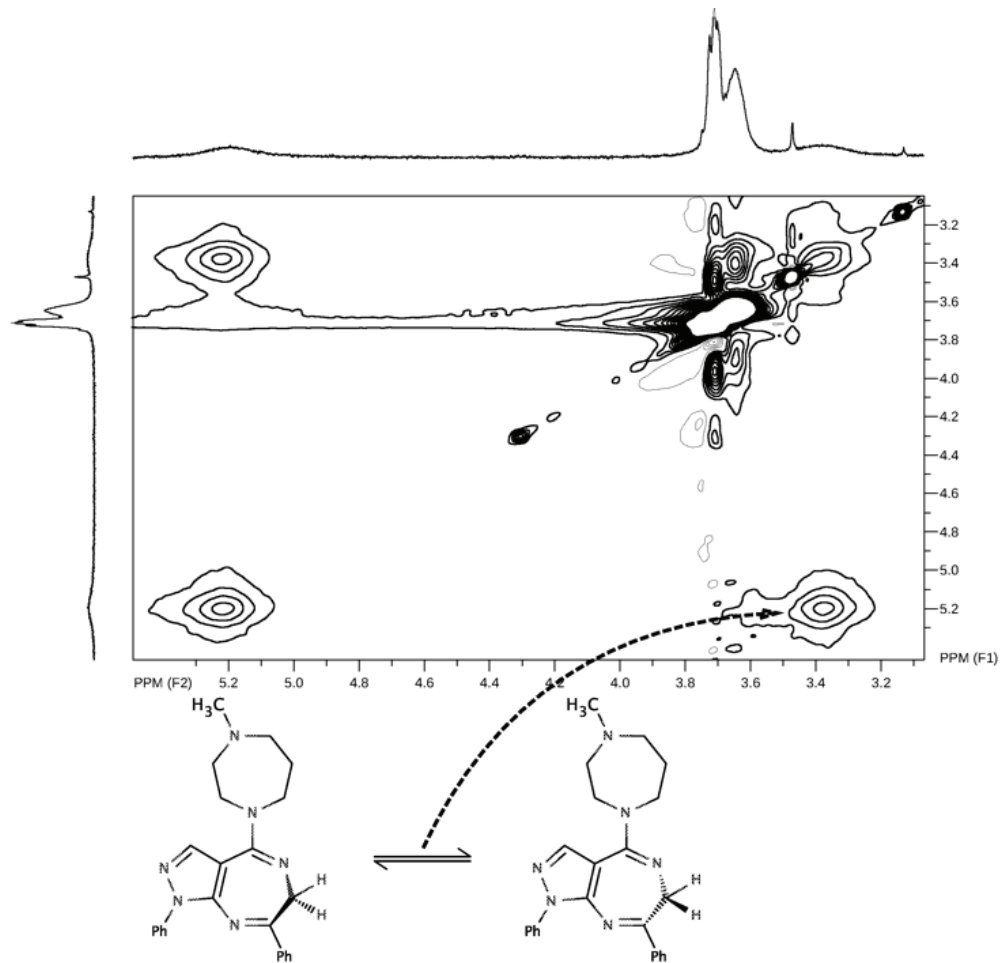


Рис. 3. Фрагмент EXSY спектра сполуки **7f** із крос-піком за рахунок просторового обміну між протонами групи  $\text{CH}_2$  діазепінового циклу.

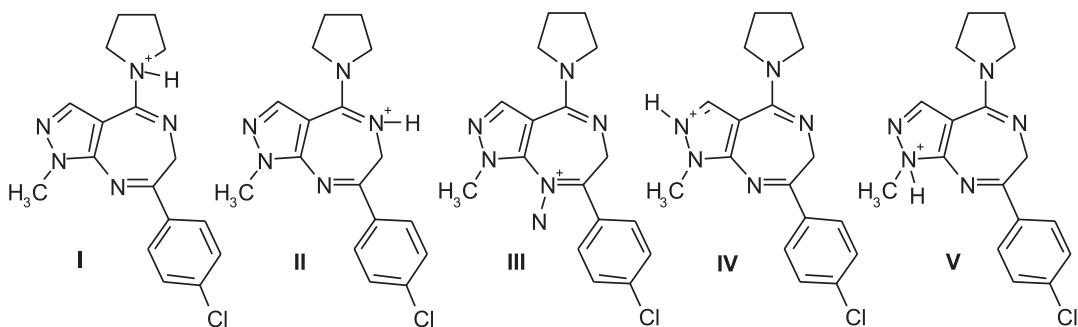


Схема 2. Можливі структури протонованої форми сполуки **7b**.

поверхні потенційної енергії за допомогою програмного пакету GAUSSIAN-09 [25] у наближенні VP86/6-31G\* [26-31] зі слабким критерієм сходження та середньою точністю інтегрування для пришвидшення розрахунку. Декартові координати, що відповідали максимуму енергії, в подальшому застосовувались для локалізації структур перехідних станів на рівні наближення VP86/6-311+G\*\* [32]. При цьому використовували критерій сходження за замовчуванням та підвищену точність інтегрування (Int=UltraFine). Частоти коливань

розраховували аналітично (GAUSSIAN) або числовим методом (TURBOMOLE). Для локальних мінімумів всі розраховані частоти виявились реальними, для кожного перехідного стану отримували одну уявну частоту. Ефекти розчинника вираховували за допомогою оптимізації геометрії із застосуванням процедури COSMO [33-35]. Програму RuMOL [36] застосовували для графічного представлення структур.

**Гідрохлориди 7-арил-1,6-дигідропіразоло [3,4-*e*][1,4]діазепін-4-алкіламінів (5a-d).** До сус-

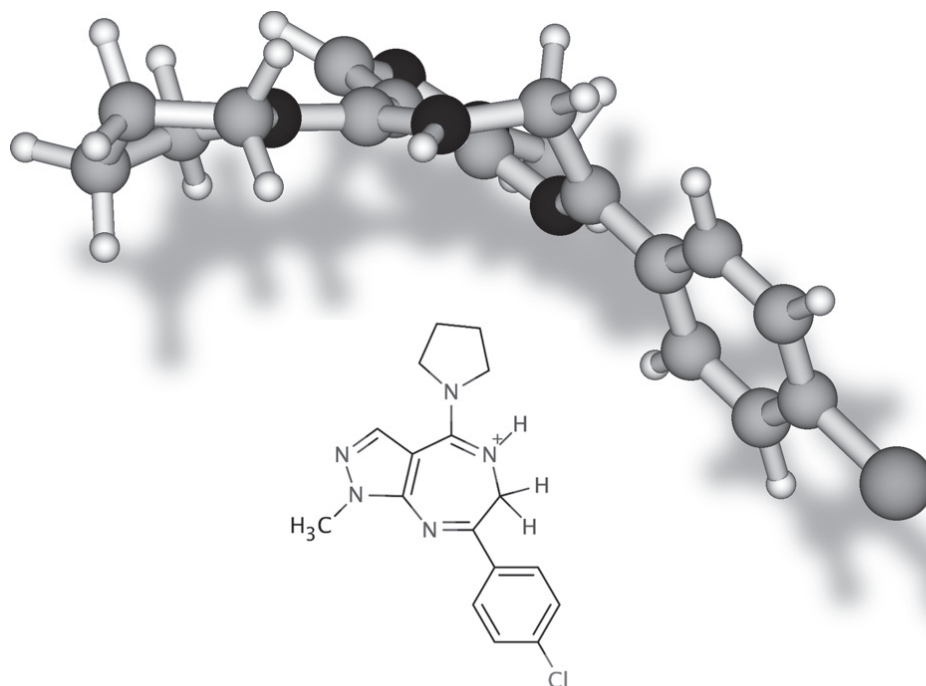


Рис. 4. Відносна орієнтація замісника у положенні 5 та діазепінового циклу у сполуці **7a**.

#### Таблиця 4

Розрахована (B97-D/TZVP) відносна вільна енергія Гіббса для ізомерних форм **I-V** у газовій фазі та з урахуванням ефекту розчинника

Структура	$\Delta G$ у газовій фазі	$\Delta G$ у DMSO
<b>I</b>	23.0	20.5
<b>II</b>	0.0	0.0
<b>III</b>	21.6	21.5
<b>IV</b>	20.6	18.7
<b>V</b>	46.4	44.8

пензії 0,3 г (0,94 ммоль) 4-хлоропіразолодіазепіну **1a-d** в 10 мл абсолютного етанолу додають 1,41 ммоль алкіламіну **2a-d** і кип'ятять впродовж 8 год. Реакційну суміш фільтрують гарячою, з фільтрату при охолодженні отримують осад, який відфільтровують і сушать у вакуумі.

**7-Арил-N-(4-арил)-1,6-дигідропіразоло [3,4-e] [1,4]діазепін-4-аміни (6a-c)**. До суспензії 0,4 г (1,25 ммоль) 4-хлоропіразолодіазепіну **1a-d** в 15 мл абсолютного етанолу додають 1,38 ммоль арил-аміну **3a-c** і кип'ятять впродовж 10 год. Реакційну суміш фільтрують гарячою, з фільтрату при

охолодженні отримують осад, який відфільтровують і сушать на повітрі.

**7-Арил-4-циклоалкіламіно-1,6-дигідропіразоло[3,4-e][1,4]діазепін-4-аміни (7a-f)**. До суспензії 0,3 г (0,94 ммоль) 4-хлоропіразолодіазепіну (**1a-d**) в 10 мл абсолютного етанолу додають 1,9 ммоль циклоалкіламіну **4a-e** і кип'ятять впродовж 8 год. Реакційну суміш упарюють, до залишку додають 10 мл 20%-вого водного розчину бікарбонату натрію, органічний шар екстрагують хлористим метиленом (3×10 мл), сушать над безводним сульфатом натрію і очищують хроматографуванням на силікагелі (метанол-хлороформ, 1:3).

#### Висновки

1. Розроблено препаративно зручний спосіб одержання нових амінозаміщених піразоло[3,4-e][1,4]діазепінів, який ґрунтується на взаємодії 4-хлоро-1,6-дигідропіразоло[3,4-e][1,4]діазепінів із первинними алкіл(арил)амінами та вторинними циклоалкіламінами.

2. За рахунок поєднання ЯМР спектральних та квантово-хімічних методів оцінені особливості протонування цих основ та внутрішньомолекулярної рухливості.

#### Література

- Ramajayam R., Girdhar R., Yadav M. R. *Mini-Rev. Med. Chem.*, 2007, Vol. 7, pp.793-812.
- Insuasty B., Ramirez J., Becerra D., Echeverry C., Quiroga J., Abonia R., Robledo S. M., Velez I. D., Upegui Y., Munoz J. A., Ospina V., Noguera M., Cobo J. *Eur. J. Med. Chem.*, 2015, Vol. 93, pp.401-413.
- Pertejo P., Garcia-Valverde M., Pena P., Cordero N. A., Torroba T., Gonzalez-Ortega A. *Org. Biomol. Chem.*, 2014, Vol. 12, pp.4905-4916.
- El-Subbagh H. I., Hassan G. S., El-Messery S. M., T. Al-Rashood S. T., Al-Omary F. A. M., Abulfadl Y. S., Shabayek M. I. *Eur. J. Med. Chem.*, 2014, Vol. 74, pp.234-245.
- Hernandez S., Moreno I., SanMartin R., Herrero M. T., Dominguez E. *Org. Biomol. Chem.*, 2011, Vol. 9, pp.2251-2257.



6. Showell G. A., Bourrain S., Neduvélil J. G., Fletcher S. R., Baker R., Watt A. P., Fletcher A. E., Freedman S. B., Kemp J. A., Morshall G. R., Patel S., Smitn A., Matossa V. G. J. *Med. Chem.*, 1994, Vol. 37, pp.719-721.
7. Пат. US 5696110(A)(1997). Заявл.: 09.05.1995. Опубл.: 09.12.1997 [Електроний ресурс]. Режим доступу <http://worldwide.espacenet.com>
8. Пат. US 5618812(1997). Заявл.: 26.07.1995. Опубл.: 08.04.1997 [Електроний ресурс]. Режим доступу <http://worldwide.espacenet.com>
9. Bihel F. J. J., Justiniano H., Schmitt M., Hellal M., Mohamed A. Ibrahim M. A., Lugnier C., Bourguignon J.-J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2011, Vol. 21, pp.6567-6572.
10. Пат. US 2004152888(A1)(2004). Заявл.: 07.06.2002. Опубл.: 08.05.2004 [Електроний ресурс]. Режим доступу <http://worldwide.espacenet.com>
11. Пат. WO2010121164(A2)(2010). Заявл.: 17.04.2009. Опубл.: 21.10.2010 [Електроний ресурс]. Режим доступу <http://worldwide.espacenet.com>
12. Пат. US 2002045747(A1)(2002). Заявл.: 30.07.2001. Опубл.: 18.04.2002 [Електроний ресурс]. Режим доступу <http://worldwide.espacenet.com>
13. Пат. US 5595990(1997). Заявл.: 27.03.1995. Опубл.: 21.01.1997 [Електроний ресурс]. Режим доступу <http://worldwide.espacenet.com>
14. Пат. US 20030171364(A1)(2003). Заявл.: 27.12.2002. Опубл.: 11.09.2003 [Електроний ресурс]. Режим доступу <http://worldwide.espacenet.com>
15. Kemsii S. V., Bol'but A. V., Vovk M. V. *Russ. J. Org. Chem.*, 2015, Vol. 51, pp.1481-1487.
16. Hyunter Kh. *Vvedeniye v kurs spektroskopii YaMR. Perevod s angliyskoho*. Moskva, 1984.
17. Ahlrichs R., Bär M., Häser M., Horn H., Kölmel C. *Chem. Phys. Lett.*, 1989, Vol. 162, pp.165-169.
18. Furche F., Ahlrichs R., Hättig C., Klopper W., Sierka M., Weigend F. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.*, 2014, Vol. 4, pp.91-100.
19. Whitten J. L. *J. Chem. Phys.*, 1973, Vol. 58, pp.4496.
20. Dunlap B. L., Connolly J. W. D., Sabin J. R. *J. Chem. Phys.*, 1979, Vol. 71, pp.3396.
21. Vahtra O., Almlöf J., Feyereise M. *W. Chem. Phys. Lett.*, 1993, pp.514-518.
22. Eichkor K., Treutler O., Öhm H., Häser M., Ahlrichs R. *Chem. Phys. Lett.*, 1995, Vol. 240, pp.283-289.
23. Grimme S., Antony J., Schwabe T., Mück-Lichtenfeld C. *Org. Biomol. Chem.*, 2007, Vol. 5, pp.741-758.
24. Schäfer A., Huber C., Ahlrichs R. *J. Chem. Phys.*, 1994, Vol. 100, pp.5829-5835.
25. Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Robb M. A., Cheesema J. R., Scalmani G., Barone V., Petersson G. A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Izmaylov A. F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J. L., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J. A., Peralta E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J. J., Kudin K. N., Staroverov V. N., Keith T., Kobayashi R., Raghavachari K., Rendel A. I., Burant J. C., Iyengar S. S., Cossi M., Rega N., Millam J. M., Klene M., Knox J. E., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Yazyev O., Austin A. J., Cammi R., Pomelli C., Martin R. L., Morokuma K., Zakrzewski V. G., Salvador P., Dannenberg J. J., Dapprich S., Farkas O., Foresman B., Ortiz J. V., Fox J. C., Gaussian, Inc., Wallingford CT 2010.
26. Becke A. D. *Phys. Rev. A*, 1988, Vol. 3, pp.3098-3100.
27. Perdew J. P. *Phys. Rev. B*, 1986, Vol. 33, pp.8822-8824.
28. Ditchfield R., Hehre W. J., Pople J. A. *J. Chem. Phys.*, 1971, Vol. 54, pp.724-728.
29. Hariharan P. C., Pople J. A. *Theor. Chim. Acta*, 1973, Vol. 28, pp.213-222.
30. Hariharan P. C., Pople J. A. *Mol. Phys.*, 1974, Vol. 27, pp.209-214.
31. Hehre W. J., Ditchfield R., Pople J. A. *J. Chem. Phys.*, 1972, Vol. 56, pp.2257-2261.
32. Frisch M. J., Pople J. A., Binkley J. S. *J. Chem. Phys.*, 1984, Vol. 80, pp.3265.
33. Klamt A., Schüürmann G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.*, 1993, pp.799-805.
34. Schäfer A., Klamt A., Sattel D., Lohrenz J. C. W., Eckert F. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2000, Vol. 2, pp.2187-2193.
35. Klamt A. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.*, 2011, Vol. 1, pp.699-709.
36. Schrödinger, LLC August 2010.

Надійшла до редакції 22.07.2016 р.